Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

Das Verhalten
der Brenztraubensäure, 1 (+) - Milchsäure
und Alpha-Ketoglutarsäure im Rattenblut
nach Röntgenganzkörperbestrahlung

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

1961

Vorgelegt von
FRIEDRICH BESENBECK
aus Nürnberg

1962 № 139

Dekan:	Professor Dr E. Schreck
Referent:	Professor Dr. Dr. G. Barth
Coreferent:	Professor Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 6. 1961

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Sonderdruck aus
STRAHLENTHERAPIE
Band 119, Heft 1 (1962)
VERLAG URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN UND BERLIN
Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen/Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. *N. Henning*)

Das Verhalten der Brenztraubensäure, 1(+)-Milchsäure und Alpha-Ketoglutarsäure im Rattenblut nach Röntgenganzkörperbestrahlung

Von

Gunther Barth, Friedrich Besenbeck und **Harald Schön**

In einer vorhergehenden Arbeit konnten wir (*Schön, Sitzmann* u. *Barth*) den Nachweis erbringen, daß bei Patienten, die wegen maligner Tumoren bestrahlt wurden, die Brenztraubensäure (BTS), die 1(+)-Milchsäure (MS) und die α-Ketoglutarsäure (KGS) im Blut ansteigen. Davor hatte bereits *Markees* ähnliche Untersuchungen beim Uteruskarzinom vorgenommen und den Gehalt des Blutes an BTS durch mehrfache Bestimmungen verfolgt. Es gelang ihm, einen Anstieg der BTS nach der dritten und vierten Sitzung festzustellen, der zum Teil mehr als 1 mg/100 ml betrug.

Aus der großen Zahl von Arbeiten, die sich mit dem chemischen Nachweis von Toxinen, Eiweißverschiebungen, Veränderungen im Mineralhaushalt, dem Verhalten von Enzymen und Hormonen nach der Röntgenbestrahlung befassen (s. Schrifttum), seien nur einige herausgegriffen. So tritt nach der Ganzkörperbestrahlung (680 bzw. 1000 r) wenige Tage ante exitum eine Lipämie auf, die von den Verfassern [9] als eine Anhäufung von Phosphatiden durch eine Blokkade im intermediären Fettstoffwechsel beschrieben wird. Dabei scheint die Schwere der Lipämie ein Maß für den Grad des Strahlenschadens zu sein. In einer anderen Arbeit wurde 5 Tage nach einer Ganzkörperbestrahlung mit 400 bis 600 r bei Ratten eine Senkung der Tripeptidasen-Aktivität beschrieben [26]. Nach *Kunkel* und *Phillips* beruht die Wirkung von Röntgenstrahlen auf den lebenden Organismus auf einer Schädigung der Zellfermente. Sie untersuchten die Änderung der Lebercholinoxydase von Ratten bei Gammastrahlung. Nach einer Bestrahlung von 800 bis 1400 r fanden sie, daß das Aktivitätsmaximum der Cholinoxydasereaktion deutlich kleiner war als bei nichtbestrahlten Ratten. Die Gewebsreaktion hingegen war innerhalb der ersten 10 Minuten merklich vergrößert und blieb bei hohen Dosen (800 bis 1400 r) auf einem hohen Wert. Nach der Bestrahlung mit 640 r zeigte sich 4 Stunden bis 11 Tage danach eine Zunahme der Aktivität der Adenosintriphosphatase, der 5-Nukleotidase und der β-Glyzerophosphatase im Milzhomogenat. Dabei waren die Bernsteinsäure-Dehydrogenase und die Zytochromoxydase nicht verändert [1].

Problemstellung

Aus den angeführten Untersuchungen ist zu ersehen, wie stark eine Röntgenbestrahlung den Stoffwechsel des lebenden Organismus beeinträchtigen kann. In der vorliegenden Arbeit soll das Verhalten der Brenztraubensäure (BTS), l(+)-Milchsäure (MS) und α-Ketoglutarsäure (KGS) im Blut von Laboratoriumsratten nach Röntgenganzkörperbestrahlung untersucht werden. Dabei wäre die Frage zu prüfen, ob sich aus der quantitativen Bestimmung der BTS, MS und KGS Rückschlüsse auf die Höhe der Röntgendosis ziehen lassen.

Methodik

Die Ratten wurden in einem Wachsquader bestrahlt, in welchem ein zylinderförmiger Hohlraum für die Aufnahme der Tiere ausgespart war. Der Fokus-Haut-Abstand betrug 50 cm, die Spannung 200 kV und die Stromstärke 12 mA. Es wurde hierbei ein 3 mm starkes Al-Filter verwendet.

Die Bestimmung der BTS, KGS und MS erfolgte im optischen Test nach *Warburg* mit dem M 4 Q (Spektralphotometer Zeiss-Opton). Das Blut wurde sofort nach der Entnahme aufgearbeitet und die Konzentration der drei Säuren nach der Methode, wie sie in der Arbeit von *Schön, Sitzmann* und *Barth* [34] angegeben wird, bestimmt.

Ergebnisse

Die im einzelnen erzielten Ergebnisse sind in den Tabellen 1 bis 11 aufgeführt (Mengenangabe in mg%).

Tabelle 1. Untersuchung nach 12 Stunden.

Dosis	BTS	α-KGS	MS
50 r	2,69	0,22	16,42
	2,84	0,25	45,02
	2,39	0,28	25,16
150 r	1,93	0,09	21,32
	3,87	0,36	28,47
	2,60	0,18	32,30
250 r	1,27	0,18	19,86
	3,14	0,17	124,32
	1,33	0,21	30,72
350 r	3,51	0,28	36,01
	3,39	0,20	29,39
	2,36	0,38	38,66
450 r	2,87	0,39	29,39
	1,66	0,09	19,86
	3,14	0,22	74,41
550 r	3,33	0,24	37,87
	2,03	0,21	37,60
	1,66	0,17	32,17
1000 r	3,23	0,41	30,32
	1,99	0,18	31,11
	3,48	0,17	53,42

Tabelle 2. Untersuchung nach 24 Stunden.

Dosis	BTS	α-KGS	MS
50 r	2,21	0,27	32,30
	2,42	0,19	26,61
	2,75	0,21	46,34
150 r	2,43	0,19	13,24
	2,36	0,15	37,47
	2,90	0,13	58,78
250 r	2,60	0,43	23,17
	1,96	0,43	31,38
	2,06	0,17	47,27
350 r	2,27	0,33	28,47
	3,08	0,14	40,38
	2,03	0,08	37,47
450 r	2,33	0,42	32,30
	2,69	0,15	37,87
	2,63	0,19	27,54
550 r	2,27	0,23	29,92
	2,14	0,11	25,55
	1,99	0,22	18,40
1000 r	1,99	0,25	61,50
	2,18	0,24	36,81
	2,12	0,28	58,78

Tabelle 3. Untersuchung nach 2 Tagen.

Dosis	BTS	α-KGS	MS
50 r	2,75	0,21	29,79
	2,33	0,31	28,33
	2,21	0,25	34,95
150 r	3,08	0,15	38,66
	2,90	0,17	36,81
	2,72	0,18	27,14
250 r	2,90	0,27	34,95
	2,51	0,23	36,94
	2,45	0,23	27,41
350 r	2,42	0,23	23,96
	2,99	0,21	60,37
	2,63	0,15	33,36
450 r	3,59	0,19	52,69
	1,99	0,16	25,95
	2,21	0,13	26,74
550 r	1,72	0,34	18,67
	2,27	0,60	20,26
	3,60	0,54	32,04
1000 r	1,96	0,22	36,81
	2,06	0,15	38,40
	3,42	0,25	39,06

Tabelle 4. Untersuchung nach 3 Tagen.

Dosis	BTS	α-KGS	MS
50 r	2,66	0,18	37,07
	2,81	0,19	26,61
	2,57	0,21	39,98
150 r	2,07	0,25	26,35
	1,78	0,19	18,67
	1,57	0,10	13,50
250 r	1,63	0,06	22,11
	0,76	0,10	36,28
	1,60	0,12	30,98
350 r	1,33	0,10	7,94
	1,51	0,15	10,59
	1,39	0,13	11,94
450 r	1,30	0,14	10,46
	3,14	0,14	29,92
	2,66	0,17	39,32
550 r	2,87	0,43	27,54
	2,03	0,47	20,12
	2,83	0,70	36,28
1000 r	1,93	0,13	18,80
	1,21	0,10	11,78
	3,72	0,23	59,71

Tabelle 5. Untersuchung nach 4 Tagen.

Dosis	BTS	α-KGS	MS
50 r	2,42	0,15	29,92
	2,84	0,27	38,13
	2,18	0,24	35,22
150 r	1,69	0,10	21,05
	2,60	0,20	45,28
	2,60	0,19	27,01
250 r	2,21	0,16	34,95
	2,12	0,19	48,46
	2,18	0,15	37,87
350 r	2,15	0,19	22,37
	2,48	0,14	50,84
	2,69	0,08	27,41
450 r	2,06	0,18	20,39
	1,48	0,12	8,08
	2,06	0,08	8,34
550 r	2,03	0,12	47,40
	1,09	0,08	40,25
	1,81	0,18	37,87
1000 r	1,39	0,32	27,07
	1,45	0,12	30,58
	4,41	0,58	29,66

Tabelle 6. Untersuchung nach 5 Tagen.

Dosis	BTS	α-KGS	MS
50 r	2,42	0,17	35,22
	2,21	0,26	39,06
	2,15	0,23	31,11
150 r	1,60	0,12	47,00
	1,87	0,65	11,85
	1,18	0,39	34,29
250 r	2,45	0,22	36,81
	2,21	0,19	27,94
	2,12	0,12	35,09
350 r	3,02	0,25	42,50
	3,11	0,21	53,89
	3,48	0,08	39,32
450 r	2,57	0,13	20,65
	1,69	0,14	15,75
	1,57	0,13	35,35
550 r	3,42	0,47	28,47
	2,21	0,19	22,24
	2,33	0,10	39,85
1000 r	2,33	0,27	35,22
	3,33	0,27	44,09
	2,30	0,27	35,61

Tabelle 7. Untersuchung nach 6 Tagen.

Dosis	BTS	α-KGS	MS
450 r	2,33	0,27	48,46
	2,42	0,32	34,69
	2,24	0,23	33,10
550 r	2,78	0,46	22,57
	1,42	0,28	34,81
	2,33	0,28	20,79
1000 r	2,84	0,56	31,64
	2,15	0,35	37,60
	3,05	0,28	26,74

Tabelle 8. Untersuchung nach 7 Tagen.

Dosis	BTS	α-KGS	MS
450 r	1,96	0,28	46,60
	2,03	0,41	31,11
	2,42	0,26	40,25
550 r	2,06	0,34	23,96
	3,39	0,31	28,47
	2,33	0,34	40,38
1000 r	–	–	–
	–	–	–
	–	–	–

Tabelle 9. Untersuchung nach 3 Tagen.

Dosis	BTS	α-KGS	MS
2000 r	2,72	0,21	43,69
	1,90	0,27	45,28
	1,36	0,27	59,84
	1,69	0,14	32,57
	2,21	0,19	32,57
	1,87	0,08	24,36

Tabelle 10. Werte bei unbestrahlten Tieren (Normalwerte).

BTS	α-KGS	MS
–	0,26	47,93
–	0,28	32,30
3,90	–	43,16
3,20	0,27	59,05
3,62	0,28	47,13
1,66	0,45	28,33
3,48	0,56	34,69
3,20	0,21	17,50
1,75	0,25	30,32
1,78	–	–

Tabelle 11. Mittelwerte bei unbestrahlten Tieren.

BTS	α-KGS	MS
2,82	0,32	37,82

Diskussion

Die Untersuchungen zeigten in allen Fällen der Röntgenganzkörperbestrahlung, daß bei Ratten keine von der Norm abgrenzbaren Veränderungen im BTS-, α-KGS- und MS-Gehalt des Blutes auftraten. Es zeigten sich lediglich in Einzelfällen stärkere Abweichungen, denen man jedoch kein bestimmtes System der Reaktion entnehmen kann. Offenbar ist mit Hilfe dieser Stoffwechselprodukte eine Strahlenbelastung bei der Ratte nicht nachzuweisen. Somit lassen sich die Ergebnisse von *Markees* sowie *Schön, Sitzmann* und *Barth,* die das Serum bestrahlter Patienten untersuchten, an der Ratte nicht reproduzieren, obwohl von anderen Autoren nach Röntgenbestrahlung von Säugetieren — vor allem der kleineren — Veränderungen am Serumeiweiß, am Fett- und Mineralstoffwechsel nachzuweisen waren. Über die Ursache der fehlenden Veränderungen der Metaboliten in unserem Falle können wir keine Angaben machen.

Zusammenfassung

Der von *Schön, Sitzmann* und *Barth* im Patientenserum gefundene Anstieg der Brenztraubensäure (BTS), α-Ketoglutarsäure (KGS) und Milchsäure (MS) nach Röntgenbestrahlung wurde an Ratten nachgeprüft, um zu sehen, ob die quantitative Bestim-

mung der BTS, MS und KGS Rückschlüsse auf die Höhe der Röntgendosis erlaubt. Die Röntgenganzkörperbestrahlung von 147 Ratten mit verschieden hohen Dosen und die Untersuchung des Blutes zu verschiedenen Zeiten nach der Bestrahlung ergaben im wesentlichen keine Unterschiede im Vergleich zu den Normalwerten. Offenbar sind kleine Laboratoriumstiere für diese Fragestellung ungeeignet. Die Bestimmung der Stoffwechselprodukte geschah im optischen Test nach *Warburg*.

Summary

The increase of pyroracemic acid, α-ketoglutaric acid, and lactic acid after X-ray irradiation observed by *Schön, Sitzmann* and *Barth* in serum of patients was tested in rats to learn, whether the amount of the X-ray dose can be measured from quantitative determinations of pyroracemic acid, lactic acid, and α-ketoglutaric acid. Total body X-ray irradiation of 147 rats with different doses and the examination of the blood at different times after irradiation did not show significant differences in comparison with the normal values. Apparently, small laboratory animals are not suitable for this problem. The determination of the products of metabolism was done with the optical test of *Warburg*.

Résumé

Les auteurs étudient sur des rats les résultats obtenus par *Schön, Sitzmann* et *Barth*, avec du sérum de malades irradiés: augmentation de l'acide pyruvique (BTS), de l'acide α-kétoglutarique (KGS) et de l'acide lactique (MS) dans le but de découvrir si la détermination quantitative de ces trois substances permet de tirer des conclusions au sujet de l'importance de la dose. L'irradiation totale de 147 rats avec des doses différentes et l'étude du sang à divers moments après l'irradiation ne montrent pas de différences essentielles avec les valeurs normales. Il est probable que les petits animaux de laboratoire ne se prêtent pas à des observations de ce genre. La détermination des produits de métabolisme est faite avec le test optique de *Warburg*.

Schrifttum

1. *Ashwell, G.*, u. *J. Hickman:* Proc. Soc. exp. Biol. 80 (1952): 407. — 2. *Benes, J., V. Bergsteinová* u. *M. Brejcha:* Neoplasma (Bratislava) 4 (1957): 351. — 3. *Betz, H.:* C. R. Soc. Biol. (Paris) 146 (1952): 315; Ann. Endocr. (Paris) 13 (1952): 428. — 4. *Bowers, J. Z., V. Davenport, N. Christensen* u. *C. J. Goodner:* Radiology 61 (1953): 97. — 5. *Brent, R. L., M. M. McLaughlin* u. *J. N. Stabile:* Radiat. Res. 9 (1958): 24. — 6. *Breuer, H.*, u. *H. K. Parchwitz:* Strahlentherapie 108 (1959): 93. — 7. *Cali, A.*, u. *V. Verga:* Arch. ital. Anat. Istol. pat. 28 (1954): 83. — 8. *Cornatzer, W. E., O. Engelstad* u. *J. P. Davison:* Fed. Proc. 12 (1953): 192. — 9. *Entenman, C., R. A. Neve, H. Supplee* u. *C. A. Olmsted:* Arch. Biochem. Biophys. 59 (1955): 97. — 10. *Fischel, E.:* Schweiz. med. Wschr. 1941: 764. — 11. *Frederic, J.:* Brit. J. Radiol. 25 (1952): 43. — 12. *Fritz-Niggli, H.:* Naturwissenschaften 43 (1956): 425. — 13. *Fulton, G. P.*, u. *F. N. Sudak:* Amer. J. Physiol. 179 (1954): 135. — 14. *Garazsi, M.*, u. *J. Deme:* J. invest. Derm. 27 (1956): 49. — 15. *Hiramatsu, H.:* Scr. Soc. radiol. jap. (Jap., dtsch. Zusammenfassung) 7 (1939): 153. — 16. *Hori, K.:* Med. J. Osaka Univ. 7 (1956): 355. — 17. *Hornykiewytsch, Th.*, u. *G. Seydl:* Strahlentherapie 88 (1952): 129. — 18. *Kumta, U. S., S. U. Gurnani* u. *M. B. Sahasrabudhe:* Curr. Sci. 24 (1955): 362. — 19. *Kunkel, H. O.*, u. *P. H. Phillips:* Arch. Biochem. Biophys. 37 (1952): 366. — 20. *Lelièvre, P., H. Betz* u. *J. Jehotte:* C. R. Soc. Biol. (Paris) 149 (1955): 1077. — 21. *Leoni, G.:* G. Psichiat. Neuropat. 83 (1955): 17. — 22. *Livingstone, K. E.*, u. *D. J. McCallion:* Canad. J. med. Sci. 30 (1952): 571. — 23. *Löhr, H., H. Wilmanns* u. *G. Grade:* Z. klin. Med. 140 (1942): 167. — 24. *Macht, D. I.:* Proc. Soc. exp. Biol. 39 (1938): 1. — 25. *Markees, S.:* Schweiz. med. Wschr. 1950: 1079. — 26. *Mathé, G., R. Ardaillon* u. *G. Richet:* Rev. franç. Ét. clin. biol. 3 (1958): 474. — 27. *Matsumura, R.:* Scr. Soc. radiol. jap. (Jap., dtsch. Zusammenfassung) 7 (1939): 225. — 28. *Nosek, J.:*

Sborn. ved. Praci Hradci Králové 1 (engl. Zusammenfassung) V (1958): 1. — 29. *Paigen, K.*, u. *B. N. Kaufmann:* J. cell. comp. Physiol. 42 (1953): 163. — 30. *Petersen, D. F., F. W. Fitch* u. *K. P. Dubois:* Proc. Soc. exp. Biol. 88 (1955): 394. — 31. *Provencale, L.:* Scr. ital. Radiobiol. 9 (1942): 147. — 32. *Rauch, R. F.*, u. *K. W. Stenstrom:* Gastroenterology 20 (1952): 595. — 33. *Sawaki, K.:* Mitt. med. Ges. Chiba (Jap., dtsch. Zusammenfassung) 18/12 (1940): 90. — 34. *Schön, H., F. C. Sitzmann* u. *G. Barth:* Strahlentherapie 105 (1958): 585. — 35. *Sullivan, M. F.*, u. *K. P. Dubois:* Radiat. Res. 3 (1955): 202. — 36. *Takeuti, H.:* Mitt. med. Ges. Chiba (Jap., dtsch. Zusammenfassung) 18/12 (1940): 90. — 37. *Verga, V.*, u. *A. Cali:* Radiol. med. (Torino) 39 (1953): 1084. — 38. *Winkler, C.*, u. *G. Paschke:* Radiat. Res. 5 (1956): 156. — 39. *Woodard, H. Q.*, u. *F. W. Spiers:* Brit. J. Radiol. 26 (1953): 38.

Lebenslauf

Ich, Friedrich Wilhelm Karl Besenbeck, wurde am 20. März 1934 als Sohn des städtischen Vertragsangestellten Ferdinand Besenbeck und seiner Ehefrau Anna, geb. Geyer, in Nürnberg geboren.

In Nürnberg kam ich 1940 in die Volksschule. Von Beginn des Jahres 1944 an besuchte ich die Volksschule in Neustadt/Aisch und kam dort 1945 in das Humanistische Progymnasium. Vom März 1947 an war ich dann in der Oberrealschule Fürth/Bay. Hier bestand ich im Juli 1954 die Reifeprüfung. Im Wintersemester 1954 immatrikulierte ich mich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen für das Studium der Medizin. Nach sechs Semestern legte ich hier die ärztliche Vorprüfung ab. Am 28. Januar 1961 bestand ich ebenfalls an der Universität Erlangen das medizinische Staatsexamen.

Seit 1. Februar 1961 bin ich als Medizinalassistent an den Städtischen Krankenanstalten in Nürnberg.